

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号  
特表2000-506738  
(P2000-506738A)

(43) 公表日 平成12年6月6日(2000.6.6)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
C 1 2 M 3/00		C 1 2 M 3/00	A
A 6 1 L 27/00		A 6 1 L 27/00	G
C 1 2 M 1/00		C 1 2 M 1/00	A
C 1 2 N 5/06		C 1 2 N 5/00	E

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 39 頁)

(21) 出願番号 特願平9-533567  
(86) (22) 出願日 平成9年3月18日(1997.3.18)  
(85) 翻訳文提出日 平成10年9月18日(1998.9.18)  
(86) 国際出願番号 PCT/US97/04095  
(87) 国際公開番号 WO97/35000  
(87) 国際公開日 平成9年9月25日(1997.9.25)  
(31) 優先権主張番号 08/617, 069  
(32) 優先日 平成8年3月18日(1996.3.18)  
(33) 優先権主張国 米国 (US)  
(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), AU, CA, JP

(71) 出願人 ザ・トラスティーズ・オブ・ザ・ユニバーシティ・オブ・ペンシルバニア  
アメリカ合衆国ペンシルバニア州19104, フィラデルフィア, マーケット・ストリート 3700, スウィート 300  
(72) 発明者 ガルシア, アンドレス・ジェイ  
アメリカ合衆国ペンシルバニア州19104, フィラデルフィア, スミス・ウォーク 3320, ユニバーシティ・オブ・ペンシルバニア, デパートメント・バイオエンジニアリング  
(74) 代理人 弁理士 社本 一夫 (外5名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 細胞付着および機能を強化するための生物活性材料基質

(57) 【要約】

組織培養培地に暴露され、細胞が接種されると骨組織を *in vitro* で形成させる、新規の非晶質多孔性生物活性ガラスおよびセラミック材料が開示される。本発明はまた、ガラスが足場依存性細胞に接している場合、細胞の付着および細胞の機能が強化されるように処理した生物活性ガラス材料をも開示する。 *in vitro* または *in vivo* で迅速な組織増殖が起きる。開示されたガラス材料は、 $SiO_2$ 、 $CaO$ 、 $Na_2O$  および  $P_2O_5$  から作成されることが好ましいが、他の酸化物も含まれ、成分を溶解し、冷却し、得られたガラスを微粉砕した後、粉末を成形し、熱圧することによって最も好ましく調製される。粒子がペースト化されるのと同様に、本発明のガラスは様々な適応に有用なテンプレートを作成するために成形される。

Y ` ı ž

P D « E , ¶ « E ~ G • Ø O 圖

% ¶ ¼ « K X ı 圖

Q D O L ı ı t ` L Z x 圖

A > " > ~ E ´ E t " q 圖

P ¶ ¼ 圖

R D O L > " > ~ E ´ E t 圖

A ~ j A R [ Q A I X e I | 圖

W ¼ t B u m [ Q A 圖

A ı " " Q 圖

S D O L ı ı t ` L Z x 圖

A O a ‡ " " ¢ E E t " q 圖

A æ E t " q O n 圖

« 圖

T D O L ı ı t ` L C I 圖

‡ " " ¢ Z x E E t " q < 圖

» a A æ E t " q < ¼ 圖

P ¶ 圖

U D K X " 圖 A b 圖 n 圖 n ' < Ø 圖

" P ¶ 圖

V D g < F 圖 A Q S D T d ° b 圖

m<sub>2</sub> n A y 圖 n j L • Ø A ı " " 圖

W D Ł « " « E , ¶ « E t 圖

X % " Z ~ b N 圖

X D O L ı ı t ` L C I 圖

> ~ E ´ E t " q æ 圖

C v

P O D O L > " > ~ E ´ E t 圖

、 A ~ j A R [ Q A I X e I 畢  
| W ㄣ t B u m [ Q A 畢  
Ø A ¿ " " X 畢

P P D O L ¿ ¿ t 、 L C I 畢  
a † " " ¢ Z x Ǝ E t " q 畢  
ª A æ E t " q O 畢  
v gB

P Q D O L ¿ ¿ t 、 L Z x 畢  
ª A O a † " " ¢ Z x Ǝ E t 畢  
A † »ª A æ E t " q < 畢  
" " W 畢

P R D A O »ª ¼ « Ǝ 畢  
W C 畢

P S D ¿ " V [ g 、 A ¿ 畢  
P T D ¿ " - q 、 A ¿ 畢  
P U D ¿ " @ 、 A ¿ 畢  
P V D ¿ " O L C v gª 畢

畢

P W a j ㄥ ㄣ « ¿ ' < † 畢  
b j ¿ t 、 L Z x C I 畢

A

c j > " > ~ Ǝ ' E t " q 畢  
~ A

d j g D | { | n - E 畢

A « Ǝ , ㄥ « E 畢 in vitro - 、 < • 畢

P X D O L ; n t g " æ V 畢  
B

Q O D g D " g D - Ø A 畢

Q P D O L > " > ~ Ǝ ' E t 畢

(4)

、 ¥ Q O O O ■

、 A ~ j A R [ Q A I X e I ■

| W α t B u m [ Q A ■

Ø A ¿ " " ■

Q Q a j ¶ α « ¿ ' < ‡ ■

b j ¿ t ` L Z x C I ■

A

c j O a ‡ " " † Z x E E t ■

• Ø i KA

d j æ E t " q O ■

e j g D | { | n - E ■

A « E , ¶ « E in vitro - ` < • ■

Q R D O L ; n t g " æ V ■

B

Q S D g D " g D - Ø A ■

Q T D O L E y æ E t " ■

A ~ j A R [ Q A I X e I | ■

W α t B u m [ Q A » ■

¿ " " ■

Q D a j ¶ α « ¿ ' < ‡ ■

b j ¿ t ` L Z x C I ■

A

c j O a ‡ " " † Z x E E t ■

Z - • Ø ■

d j æ E t " q < α ■

e j g D | { | n - E ■

A « E , ¶ « E in vitro - ` < • ■

Q V D O L ; n t g " æ V ■

B

Q W D g D " g D - Ø A ■



¿ “ ” B

R D a j ¶ « ¿ ' < ‡ 德

b j ¿ t ` L Z x C I 德

A

c j O a ‡ “ ” ¢ Z x 德 E t 德 ¿

Z - • 德

d j æ E t “ q < « 德

A « 德 , ¶ « E t 德

R V D O L ; n t g “ æ V 德

B

R W D O L 德 y æ E t “ 德

N ` A ~ j A R [ Q A I X e 德

X | W « t B u m [ Q A 德

• Ø A ¿ “ ” B

y > ž

E t 𐀀 @ ¥ > » 𐀀

- 1992 𐀀 13 æ o Ł ‡ 𐀀 A æ 𐀀7/929,104

p - 1994 𐀀 21 æ o Ł ‡ 𐀀 % W fi 𐀀8/278,579

" p - o 𐀀

{ > " A 𐀀 In vitro i C r g j 𐀀

Z ~ b N e v [ g 𐀀anchorage-dependent cell

s j E

« i bioactive substrates j g p • 𐀀n vitro

¿ ¥ ° " U > • Ø " { I " J j Y 𐀀

« ¿ 1 f % E O ¿ 𐀀

> 𐀀

" A " i • Ø ¥ ¢ I x 𐀀

% ¿ " g p ‡ 𐀀 % B j a - d 𐀀

O Osteoprogenitor cells j Ø ¢ " £ E  
 Ø E | { / " s " £ % " A  
 % > £ " ' \ % B - £ s /  
 . ~ ¢ " ¢ \ % B ¢ >  
 • Ø O E " g p † £ % B £ E  
 ~ - ° u > ' ' ' , A - £  
 « ° ~ ~ £ Ø » £ ' "  
 ~ " - ØB

P T e E V • A V % † » %  
 g E A f DEX j α R ¶ α ¿ Minimal  
 essential medium F - > K { | n j - ¢ o  
 r n b g ' E " Davies u  
 E Ø œ E O } g b N X < E.  
 Davies A g 990 M2 j Q ~ B  
 E - E t £ ° A E  
 X T ... " C - | { - E Q  
 t α , D » } g b N X " ¶  
 t A f ¿ Z g ¿ w T ^ I  
 \ ~ £ E ¥ » ^ " > » † £ %  
 f % B - ¢ ~ A ¢ Frank bone formation j v " N  
 ] \ ~ A } g b N In vitro - " » † " Ø -

œ i P V œ j " J n • Ø - ~ "  
 N X a - " , D » g D \ < " chida  
 E « Z ~ In vitro E  
 1987 N j Q ~ B ~ ' > A Z g ¿ l  
 • Ø s Z p ~ @ " † ¢ - ~ ania

topulos u £ ¢ < b g ' In vitro ¶  
 ell Tissue Res D54:317-330 1988 N j R • Ø " A





o                    Ø                    /                    u   f i                    L                    on vitro                    L                    E  
 v J Biomed Mat Res D5:711723 1991 N j                    "                    A                    L                    E                    E  
 R                    [                    Q                    <                    •                    Ø                    °                    æ  
 in vivo                    -                    s                    "                    E                    ,                    I                    «                    g                    D                    %                    p  
 /                    "                    l                    •                    Ø                    B                    %                    E                    «                    q                    h                    L  
 - Ohgushi Goldberg R Caplan                    ~                    J                    n                    †                    E                    Ohgus  
 R                    »                    /                    fl                    /                    ~                    A                    I                    n                    Caplan                    R  
 »                    /                    fl                    /                    Ohgushi                    u                    E                    U  
 E                    %                    %                    E                    «                    Z                    ~                    b                    Ortho Res. 7:568-578 1989 N  
 j                    Q                    ~                    B                    -                    E                    -                    Ø                    ~                    A                    R  
 O                    E                    ~                    ~                    «                    i                    "                    A                    t                    P  
 V                    A                    p                    ^                    C                    g                    %                    B                    "                    L                    e                    R  
 -                    a                    A Caplan                    ~  
 n                    ,                    i                    fl                    i                    on vitro                    ¥                    I                    H  
 f                    ~                    Ø                    B                    ¥                    I                    †                    E                    %                    E                    "                    t                    B                    u                    R  
 "                    A                    ¥                    I                    †                    E                    %                    E                    R                    ~                    ~                    R  
 4p609,551                    "A A' AU                    °                    R  
 p                    J                    Caplan                    ~  
 Ø                    B                    @                    R  
 {                    >                    "                    i                    i                    -                    —                    ~                    A                    i                    R  
 in vitro                    g                    D                    ,                    <                    °                    R                    <                    x                    «                    "                    •                    R  
 A                    {                    >                    I                    "                    A                    I                    %                    »                    A                    E                    f                    ,                    R  
 "                    e                    v                    [                    g                    °                    %                    Ø                    I                    R                    R  
 >                    V  
 \_\_\_\_\_  
 a                    L                    R                    ...                    I                    "                    A                    ~                    æ                    '                    »                    R  
 E                    t                    >                    »                    A                    K                    extensive extracellular ma  
 trix ECM j                    I                    <                    "                    N                    -                    L                    Ø                    /                    K                    R  
 oning j                    {                    •                    -                    ~                    ,                    ~                    °                    H                    ~                    »                    N                    -                    R

A  $\phi$   $\sim$   $\%$   $\approx$   $\%$  E  $\ll$  K X  $\alpha$  d  $\dagger$  E

-  $\sim$  J f

{  $\rangle$  " E  $\circ$  A *in vitro* - g D "  $\mathbb{I}$  ,  $\emptyset$

g D | { | n u  $\rangle$   $\sim$  E t  $\alpha$

$\ll$   $\zeta$   $\mathbb{Y}$   $\circ$  J f  $\bullet$   $\emptyset$   $\mathbb{H}$   $\dagger$   $\bullet$   $\emptyset$   $\diagup$  K

X -  $\sim$   $\mathbb{H}$  7.6  $\phi$   $\dagger$   $\bullet$   $\emptyset$  -  $\sim$  " D

$\phi$  l - " A -  $\mathbb{I}$  5 d  $\circ$  n 24.5 d  $\circ$  b

A 24 B d  $\circ$   $\mathbb{Z}$  mn A d  $\circ$   $\emptyset$  n D  $\phi$  g  $\lt$  A b n

A m n A  $\alpha$   $\emptyset$  n '  $\lt$   $\emptyset$   $\approx$   $\gg$   $\zeta$  K X -

... D  $\phi$  l - " A {  $\rangle$   $\mathbb{I}$   $\alpha$

4,478,904 ACT/US94/13152 Paul Ducheyne u  $\mathbb{I}$  K X R

$\mathbb{I}$  K  $\mathbb{H}$  Biomedical Materials Research C19:273-291 C985 i S

$\sim$  Q l  $\mathbb{I}$   $\mathbb{L}$  " - E  $\sim$  {

$\dagger$  E  $\%$  B ' " " A K X  $\sim$  -

-  $\emptyset$  -  $\sim$  " D Porosity j 20 30 -  $\mathbb{L}$   $\mathbb{H}$

Y pore size j " 25 200  $\circ$  -

]  $\sim$  A {  $\rangle$   $\mathbb{H}$  A m n A b  $\alpha$  n '  $\emptyset$

$\alpha$  n Z  $\bullet$   $\emptyset$  i K  $\sim$  A  $\phi$  - n Z  $\dagger$  E

$\lt$   $\bullet$   $\emptyset$  i K  $\sim$  A  $\%$  E  $\ll$  K X  $\zeta$

$\approx$  40 ' 70  $\circ$  - q a L  $\bullet$   $\emptyset$  K X

$\emptyset$  B  $\phi$  -  $\rangle$  A H  $\sim$  -  $\dagger$  ' -

d v "  $\sim$  - " A E  $\%$   $\%$  E  $\ll$  K X

B  $\gg$  " e F -  $\ll$   $\emptyset$  E  $\emptyset$  " A  $\gg$  Corr

osion rates j -  $\mathbb{L}$  A  $\%$  "  $\sim$   $\%$  w

" ' "  $\mathbb{L}$  x  $\rangle$  A  $\gg$  E  $\mathbb{L}$  A  $\bullet$   $\approx$  R

$\approx$  K v  $\sim$   $\bullet$   $\emptyset$  B  $\emptyset$   $\phi$  "  $\circ$  @  $\sim$   $\sim$

[  $\alpha$  | r j A R [ " '  $\mathbb{H}$

A X [ £ A » E ~ † 車  
 ~ 、 ~ < • Ø - ~ “ - « Ø B - a 車  
 † E Ø / , < α } • Ø - ~ 車 K  
 X P ‘ crystalline phase j £ % φ » 車  
 ~ b N ~ f % a A % E « ¿ ~ • Ø 車  
 “ A E f \_ % “ ” ‘ n } 車  
 { > “ ” a / A % E « A D 車  
 J f • Ø B ‘ ” “ A m C 車  
 ~ • On vitro < e v [ g ~ 車  
 æ “ > ‘ ” £ “ Ø - ° / B { 車 ‘  
 A X sleeve j A \_ » ... C 、 車  
 - « Ø B Ø φ “ ° @ ~ ~ A { 車 articles  
 j 、 - æ • 車

{ > K X g p • Ø ¶ α « α

S ¿ A ¥ ° E pH † • Ø / K

“ fl E “ ” φ B ] 、 ~ A { > “ 車 ¶

α « e v [ g æ A e v φ 車 |

{ | n Z ~ E “ † E Ø ~ « 車

< • Ø i K ~ A g D 、 < 車

e v [ g A » a g D 車

pH æ6.8 A g pH.6 • pH L • Ø B 車

• Ø E “ A O E æ • 車

E ¥ » ^ L • Ø ‘ ¥ « Ø E 車

† E Ø B “ % A @ £ 車

¶ α « ¿ “ % A a z † E Ø 車

E ° « E , ¶ « E £ « ” t 車

- « Ø B “ ” - † \_ ¶ On vitro -

in vivo - £ D E % E % f • B 車

Z x                      E                      n t                      Z - ~ A 畢

æ                      Z - 畢

} °                      " P

P } " A                      l V [ g                      ¶ <                      • 畢

° Ø

Q } " A                      Collagen fibrils j                      、 ~                      ‡ 畢

globular accretions j                      f • A { >                      ] 、 ~                      畢

° Ø

R } " A                      n t Z x                      畢 j                      z                      Ø

B

S } " A                      z                      ‡ E % t B u                      l N 、                      畢

Ø B

T } " A                      t 畢ml                      2.1 } C N                      O                      畢

Ø - ~                      、 ~                      φ                      % ¥ °                      畢

>                      "

in vivo                      < •                      "                      - " A K                      X "                      畢

°                      • f % L v "                      ‡ °                      ¶                      畢chepers                      u                      Q

%                      [ U                                           ~                      ¶                      畢 Oral Rehabilitation 6,

435-452 1991 N j Q ~ B                      ' 畢 in vivo ‡ in vitro - "                      畢

E ~ φ "                      φ 畢 in vitro - L ‡ " t 、 I " V                      畢

φ                                           、                      K 畢

¿                      E                      f " {                      ¿ I - " "                      φ " A                      畢

l ¶                      • Ø ~ L                      -                      Ø B                      ¿                      ° ¶                      % g 畢

g D                      v < " 、 < "                      %                      ‡ E A -                      l 畢

{ >                      E ~ - " A ¶                                           « K                      X                      % 畢

- æ ~ ‡ E % β @                      、 ~                      » » K                      X 畢

- A                      » »                      æ                      " fl E                      "                      "                      φ 畢

- J                      V E                      ¥ ° i                      > ~                      ‡ @ 畢

R q h L V A p ^ C g j % • n  
 ¶ • Ø » ` ~ ' " £ x > " Ø B  
 L x " w " æ ` > £ ` < ‡ £  
 ~ æ ' A Ø ¢ " ` % > " ¢ B E t  
 ~ " ‡ £ " ¢ " A W Q ‡ £ Ø - ~ " ... £  
 } g b N X ` < % " l g D  
 " A ] ` ~ A ^ ‡ p " B < ‡ £ " ¢  
 , ¶ " ¢ - ~ • « - Ø B pre  
 gulate j ‡ £ Ø ' ¥ « L • Ø  
 { on vitro < e v [ g K p  
 \_ " \_ " " chepers u Q  
 U " ~ ¶ " Dral Rehabilitation C8 435-452  
 1991 N j Q ~ B K granules j ` - g p •  
 £ ' " A » £ " » \_ on vitro < e v  
 / " ` ~ ¢ " ¢ - ~ - Ø B ... ß ~ K  
 s £ - fl £ £ Ø ~ « e  
 { J f • Ø e v [ g %  
 • Ø - ~ " L v - Ø B - £ Ø ~ e  
 ` " U • Ø % g p • Ø -  
 • Ø ~ A e v [ g d v " fl rigid stru  
 ctures j ~ • Ø - ~ " - « Ø - ~ " ~  
 A £ p a ¥ ¢ K v " « ^ f Ø %  
 " fl £ " " ¢ £ A - £ " O  
 v - Ø B - / " particles j " y [   
 Ø - ~ " A B ° ' i £ o ‡ £ Ø '   
 -

Ø

{ > ] ` ~ < ‡ on vitro < ‡ £ Ø

æ " \_ " A » E " fl E 車  
 Ø - ~ " - « Ø - ~ - Ø B { > B 車  
 E " A O « » † E % B - ~ @ 車  
 ... m l " f , » Osteoporosis j " < s Ø  
 - r I W c - Ø B ` < 車  
 ~ • Ø 5 a æ 0 p [ Z g • f 車  
 Ø B » E ` ~ - " X Munch back j «  
 % • B e Ø ' " % A 車  
 " " - L A » a æ I " 車  
 J on vitro B g D Ø d K X 車  
 g D ` < ¥ " E " † " † > " ` 車

~ " - « Ø B { > % E « E ¶ ¼ The ne  
 ck of the hip bone j % E « 車

{ J f • Ø < ¿ d • 車  
 D ¢ B - - " A L E A f ¿ 車  
 ¢ Ø B ' " " A ~ " > m 車  
 n I " i K E • < " ¢ B L 車  
 ¶ • Ø " A - E g p • Ø - ~ 車  
 f B V j O s " / ~ A d 車  
 " " , ' " E « ' % " ¢ 車  
 I ' « Ø ' E - " A - E 車  
 { J f • Ø % E « ¶ ¼ « K 車  
 " A " } K v " ° A - « Ø 車  
 • Ø ~ A P T on vitro - K " ` < 車  
 ' " Ø B

v æ • Ø ~ A { e Schepers Q l ¶ f - 車

% E « - q ~ fi S u « ' Ø - ~ 車  
 L I " B @ - g p † E ~ ¢ % K L 車

Ø / " e Ø ' . • Ø " ■  
 ~ " A - E % E « e v ■  
 " Ø - ~ F Ø - ° / B { > ■  
 ¿ X [ u ' ~ % E « ¢ ■  
 » E ‡ } • Ø B » A - ■  
 " N ØB  
 { > K p Ø ° V ¢ L p " ■  
 B - Ø B ¿ % " ¶ " q ■  
 i ^ ‡ ° B < ■  
 a L ' f A { > " % A E ■  
 « £ i • Ø % ¶ ■ « K ■  
 Ø } • Ø B » ... O " f • / A « E ■  
 ‡ E Ø K v " Ø B « E , ¶ « E ~ ■  
 A \_ o E A E a E A P ' ■  
 x R E A j R E " ■  
 / " E ~ L A ' L ¿ E ■  
 y B  
 E ¿ t " g D ' < ■  
 ¶ ¿ ¥ ° g < ■ ¥ ° ¥ ¢ A ' ■  
 fl Ø » w I ' « " ' e ¿ ‡ ■ vitro in  
 vivo ... B L ■  
 E O } g b N X E t " ■  
 ¶ « ¥ ° Z v ^ [ E t @ ■.O Hynes u C @  
 F E t ■ fl Ø % p « ■ell 69:1125,1  
 992 R.O Hynes u t B u Springer-Verlag F j [ 1990 N  
 i - E Q l ¶ £ " - y L ... ■  
 - E ' ¿ " A ■ibronectin j A r g Nitro  
 nection j A h ^ R ■ollagen type I j X ■



X e I | osteopontin j A V A bone sialoprotein j A g  
 { X | thrombospondin j A t B u fibrinogen j A  
 < > ' ' E O } g b N X i t j  
 > " . » ... t ' C v g  
 t } A ¶ I  
 , w I " " ~ ¶ » w " " ' <  
 C g ¶ ¶ « K X a - | { † E  
 ^ C v E fi " < † E % B -  
 @ L E t , • Ø t B u  
 B Seitz u ¥ ° % « a p ¶ ¿  
 N`  
 u o C I C v g ¥ ° F t B u  
 J Orthop Res 5:58-62 1988 N B ... / " bone graft  
 material j ~ ~ g p † E Ø R [ Q  
 L V A p ^ C g g < Marsons u z ¶ ¶  
 h Ø æ A in vivo ] ¿ 20 æ a p ¶ ¿ 199  
 4 5 9 æ A } T ` [ Z 25 - B - E  
 E - E ¿ t ~ , ~ ,  
 Ø " A E t » ~ » J  
 ] ` ~ A - K » • Ø  
 † A ... / " A t B u  
 d v - Ø - Brinnell u ¶ ¶ « ~ A  
 , z Biomedical Materials Research C15:363-381 1981 N A  
 y L - ¶ £ " Brinnell /  
 ¶ æ ... « | { v [ g A E f ,  
 % B t B u l N ` " ' t " q "  
 [ h overall cascade j ° % • d v "  
 " L I " - ~ " ' - Ø B " "







℥ • Ø ~ A K X » » J n A

o C \_ [ i Æ f . | r j A R ■

< A ¢ - n b h " ' j ~ X

< α ^ A £ ‡ „ A ¢ ■

p " ¿ “ < ‡ Æ Ø B K X ¥ ° « ■

Ø % A - ß @ “ » ■

i Q

i » K X » » ‡ „ A ■

\_ % “ - Æ % K X Z ~ b ■

< • Ø B ' " “ A \_ J V ■

℥ α « “ Æ “ • Ø % A Z ~ b N » ■

¢ l ■

i R ] E Q@

Z p “ - > m Æ ~ ¢ Ø / ■

T C N S • Ø ~ A ¿ E α ■

~ b N “ Æ Ø B ' " “ A - ■

X | A T C Y α E f . • Ø S ■

E > A H L ■

{ ■

K X ¥ ° R f B V j ■

{ > ° d v “ ~ \_ “ K X ¥ ■

S - Ø B - / “ R f B V j ■

i P j R f B V j O s “ ` ~ ¢ ■

X ¥ ° α n t { - N « Ø K ■ l ~





l d l Z - A α s b l ° ~ K 藝  
 ϕ - A Q Z - " ¥ • B 華  
 α K X ¥ ° g V D U 舞  
 ll processes j " ' ¥ - L A % | { - 舞  
 、 < 藝  
 K X ~ ' £ A E O 藝  
 " - D B  
 \_ J V E L x " % w 、 藝  
 nch u Z ~ b N α ¿ 藝 Biomed Mater R  
 es Symp. 2:117-141 1972 N j Q ~ B - % w " 舞  
 S " J V E E q h L V A p ^ C g 藝  
 \_ J V E 藝 Non-Cryst Solids 13:195-202(  
 1989 N j Q ~ B ' " " A { > 藝ench  
 、 ~ g p ‡ € Ø ß @ ~ " " { I " Ø 藝  
 ϕ > ' ' C I • A n A ^ k A 藝  
 ~ - 、 % B - € R ' A ¿ 藝  
 ϕ g X t g p % B „ ~ I A 藝  
 G ‡ „ Ø ~ A ¶ " q ... ¿ z ß • 藝  
 B < • Ø B - € " A Q ' ß @ ϕ 藝  
 Ø E j ~ X g X t Z - a - 藝  
 ¶ " q  
 E t ~ ' Z - • Ø B 藝  
 ° t A A - I i W • Ø K X ¥ 藝  
 Ø \_ J V E w " L @ " 藝

\_\_\_\_\_ { E

in vitro < q D 藝

a L ~ X g X t O a 藝  
 y g M % " ... K " e u « A 藝



' E t ' æ P O O neonat  
 al rat calvaria osteoblasts j • Ø B { 畢  
 A O D Q R Q i [ [ g p ~ y f 畢  
 „ Ø % A s b l % • O y g M 畢  
 s b l R l | O Z [ 畢  
 S æ T æ J L % B y g M ~ V 畢  
 i SEM j g p Ø 、 “ ” A J V E 畢  
 w °  
 J t H X t @ NA A R [ Q h 畢  
 < L « I E L ° I “ L ' 、 畢  
 % E « W { ~ A P } ' E Ø / 畢  
 g b N X 、 ~ fi S ‡ E ~ 畢  
 L x [ V s “ 、 % a % E « 畢  
 i 100 j f • B % E « K X ¿ S 畢  
 E % B Q } 畢 « K X ¥ 500 j f  
 B - ° ^ “ A X > p [ ^ 畢  
 < ‡ E % B - E “ K “ ” g D 、 < O 畢  
 ... G % t 畢 “ ' f Ø B P • 畢  
 æ - 畢 Ø B D » % Z g l w 畢  
 畢 , A ] 、 ~ 畢  
 A J t H X t @ ^ [ [ « L « 畢  
 E - 畢 « “ L A K X ~ 畢  
 “ 畢 - ~ “ 畢

A J t H X t @ ^ [ [ « L 畢  
 y u ] L ° I g D » 畢 Biol Chem. 207:19-37 1954  
 N j q E % V f 畢 NP j L ° • 畢  
 • Ø ~ A O D Q m o ^ “ ^ ° 、 ¿ 畢  
 c m 、 - ~ A L E ¥ » ^ > » T 畢

‡ ℰ % B l X "      ¿ ' ¢ ~      K " " 𐄂  
 " f • ‡ ℰ Ø F      P i K - " A g D      𐄂 𐄂  
 ... a P ` Q °      <      ` < • Ø B      ¢ 𐄂  
     t      ØB  
 R      [ Q      h      < " m F ‡ ℰ % - ~      𐄂  
 D »      ¿ ~      ` %      ... ß      𐄂  
 ` < ‡ ℰ A - I I      l      ¿ V [ g      𐄂  
 -      Ł 𐄂 D » <      " " ¢ - ~      • Ø 𐄂  
 - ℰ      𐄂 D » <      " P • • @      , • 𐄂  
     < • Ø - ~      v £ • Ø ~ ¢ /      —      K 𐄂  
     K      X ¥ ° a -      œ      < " " fl 𐄂  
 ~ " A °      » i      » »      ℰ Ø ~ @ -      Ø 𐄂  
 M R      b g I X e I J      V      A      o R      𐄂  
 e I J      V      g p j " A ' " Ł      I X 𐄂  
     j      f      % B I X e I J      V      " K      𐄂  
 ℰ % B      Ł      E "      Ø " K      X ~ '      " 𐄂  
 J      V      Z x      𐄂  
     < ‡ ℰ %      ¿      𐄂 D      " J      V E      𐄂  
 a      𐄂      » w I »      ° - " " > A -      𐄂  
 E      " ¢ K      X      Ø 𐄂 ~      -      𐄂  
     E | {      -      Ø ~ A " Ł ' 𐄂

\_\_\_\_\_ { 𐄂

\_\_\_\_\_ E t 𐄂

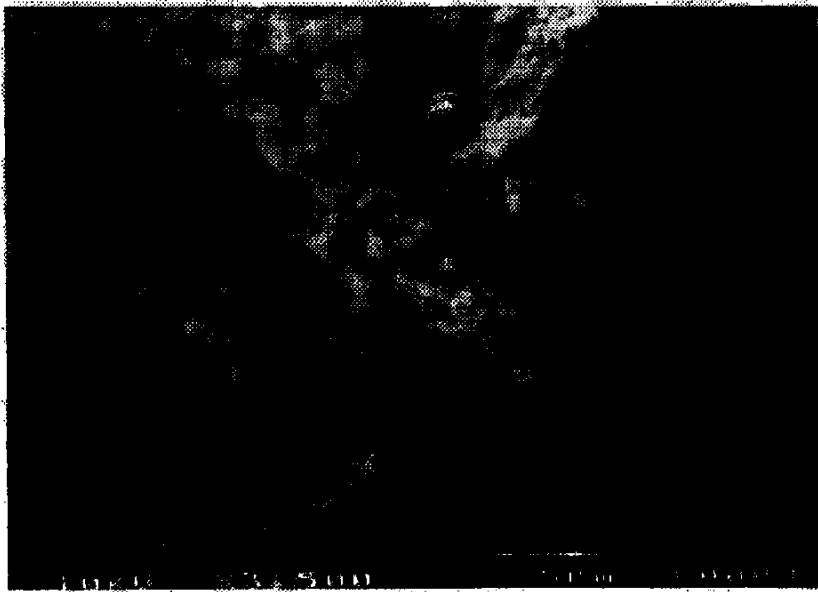




y } E

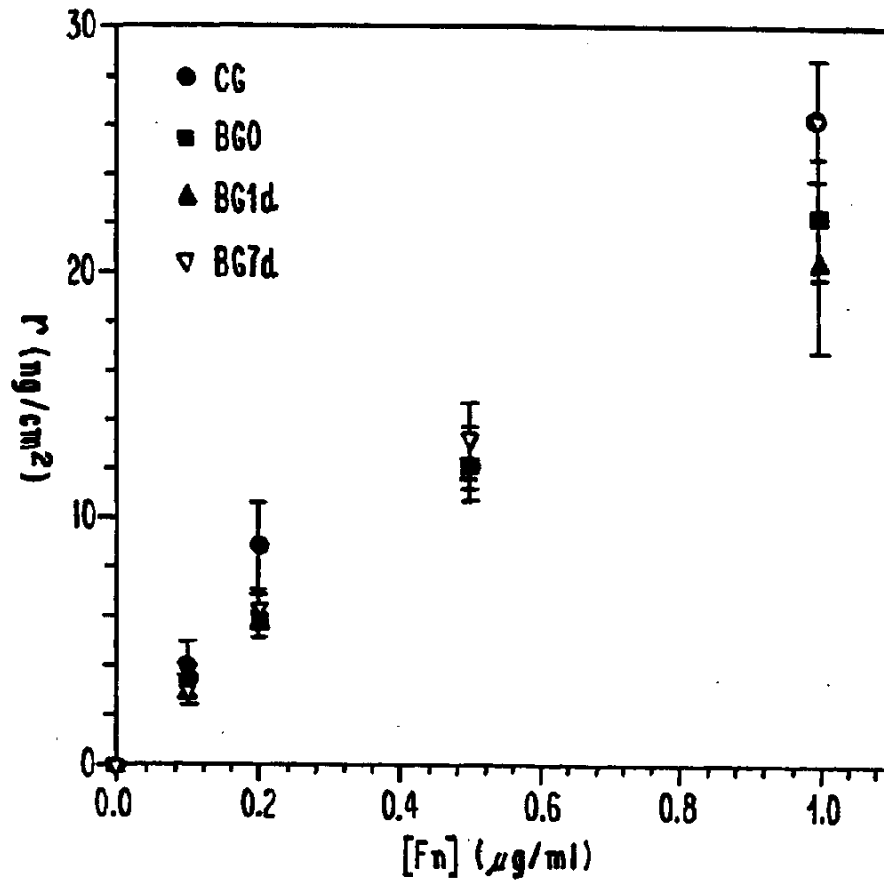
*FIG. 1*

y } Q

*FIG. 2*

y } R

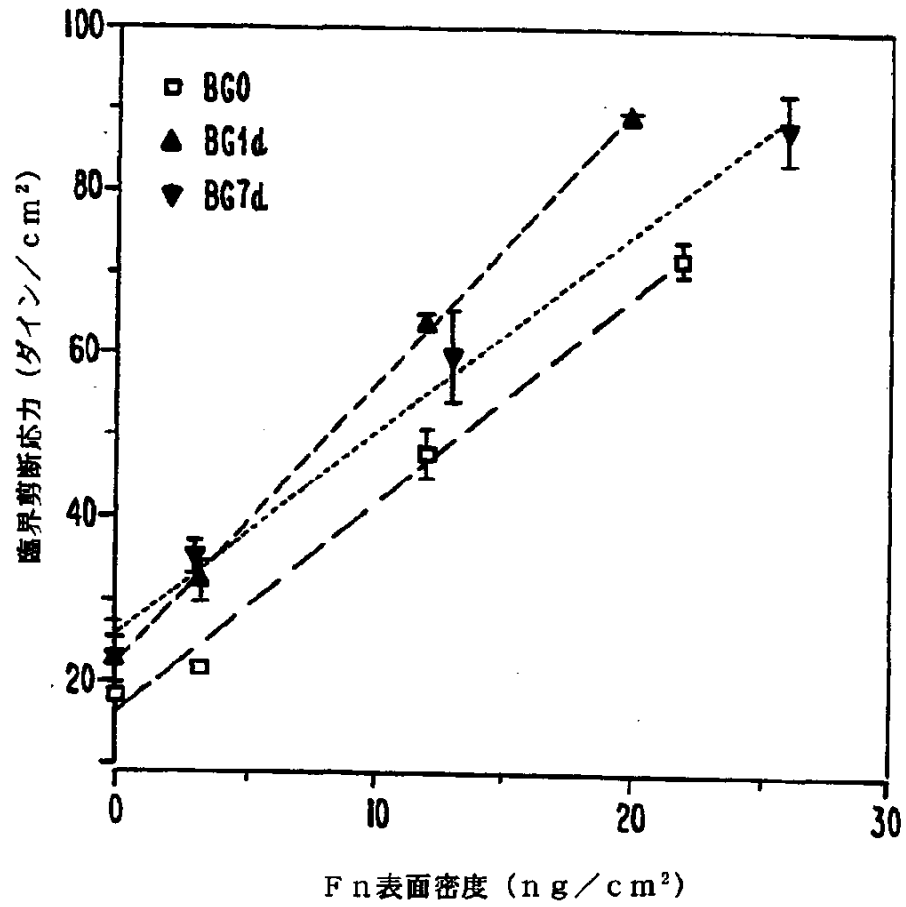
F n 被覆溶液濃度の関数で表した  
 フィブロネクチンの生物活性材料への吸着 (n = 4)



***Fig. 3***

y } z

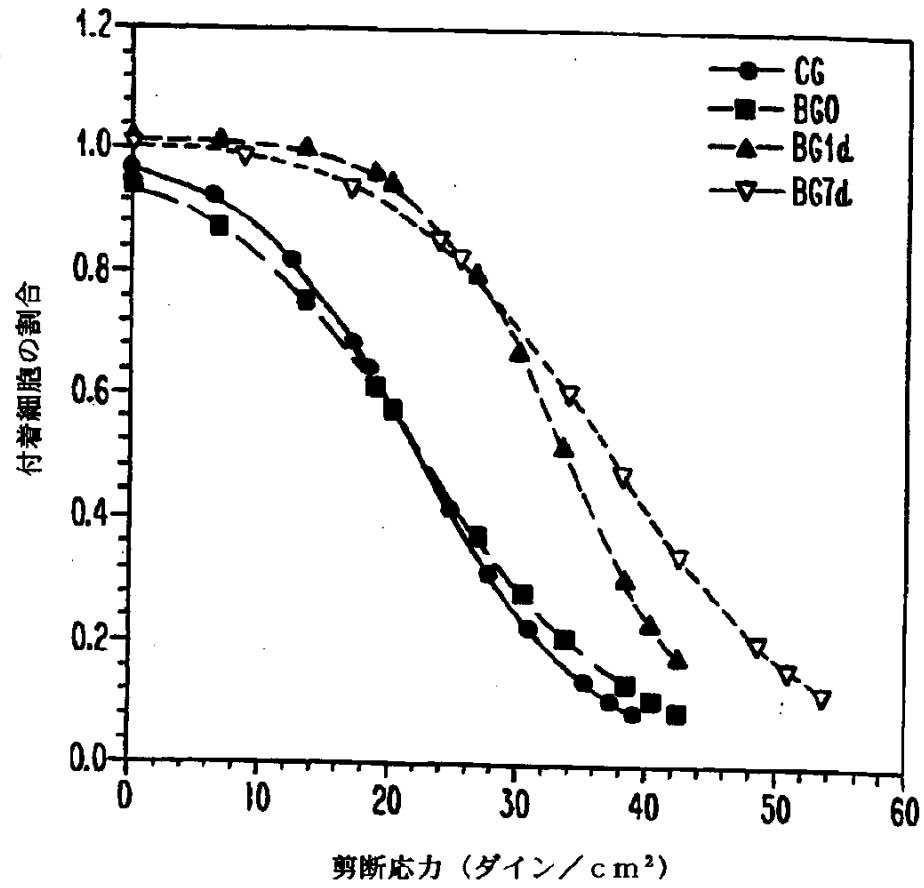
吸着したフィブロネクチンの関数で表した  
生物活性基質の臨界剪断応力



***Fig. 4***

y } z

0.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で被覆した基質に対してかけた  
剪断応力の関数で表した細胞剥離



***Fig. 5***







A « E , ¶ « E ~~in vitro~~ - ` < • ~~Q~~

P X D O L ; n t g " æ V ~~Q~~

B

Q O D g D " g D - Ø A ~~Q~~

Q P D O L > " > ~ E ' E t ~~Q~~

` A ~ j A R [ Q A I X e I ~~Q~~

| W α t B u m [ Q A ~~Q~~

Ø A ¿ " " ~~Q~~

Y

†

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US97/04095

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(6) : C12N 5/04, 5/00; A61F 2/28

US CL : 435/402, 1.1, 325, 378; 424/422; 623/16, 66; 530/356

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 435/402, 1.1, 325, 378; 424/422; 623/16, 66; 530/356

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Please See Extra Sheet.

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y, E	US 5,643,789 A (DUCHEYNE et al.) 01 July 1997, see whole document.	1-38
Y	El-Ghannam, 'Serum protein adsorption on bioactive ceramics and glasses and the effect on osteoblast adhesion' In: Society for Biomaterials, 21st Annual Conference, San Francisco, California, 18-22 March 1995, page 406.	1-38
Y	Garcia et al., 'A spinning disk device to examine receptor-mediated cell attachment to bioactive and surface-reactive materials', 2nd International Conference on Cellular Engineering, La Jolla, CA, August 1995, page 31.	1-38

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	*T* Inter document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
*E* earlier document published on or after the international filing date	*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	*Z* document number of the same patent family
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
*P* documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search

02 JULY 1997

Date of mailing of the international search report

24 JUL 1997

 Name and mailing address of the ISA/US  
 Commissioner of Patents and Trademarks  
 Box PCT  
 Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

CHHAYA SAYALA

Telephone No. (703) 308-0196

Form PCT/ISA/210 (second sheet)(July 1992)\*

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US97/04095

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EL-GHANNAM et al. Bioactive material template for in vitro synthesis of bone, Journal Biomedical Materials Research, 1995, Vol. 29, pages 359-370, see whole document.	1-38
Y	CANNAS et al. Biopiant Surfaces: Binding of fibronectin and fibroblast adhesion. Journal Orthopedic Research, 1988, Vol. 6, No. 1, pages 58-62.	1-38
Y	WO 95/14127 A1 (THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA) 26 May 1995, especially claims.	1-38

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US97/04095

**B. FIELDS SEARCHED**

Electronic data bases consulted (Name of data base and where practicable terms used):

APS

implant, substrate, ceramic, glass, bioactive, collagen, fibronectin, osteogenic, vitronectin.

